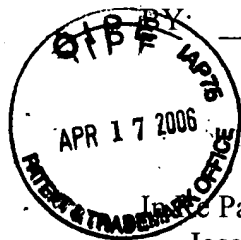


I HEREBY CERTIFY THAT THIS CORRESPONDENCE IS BEING DEPOSITED WITH THE UNITED STATES POSTAL SERVICE AS FIRST CLASS MAIL IN AN ENVELOPE ADDRESSED TO: COMMISSIONER FOR PATENTS, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313-1450, ON THE DATE INDICATED BELOW.



BY: Donna Parks

Date: April 12, 2006

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Inventor Patent Application of:
Jose Maria Gorgojo Lobato, *et al.*

Conf. No.:	8827	:	Group Art Unit:	1625
Appln. No.:	10/810,128	:	Examiner:	Charanjit Aulakh
Filing Date:	March 26, 2004	:	Attorney Docket No.:	9256-22US (004/PCT/02-V)
Title:	Process For Obtaining 17 β -(Substituted)-3-Oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-Azasteroids And Intermediates			

CLAIM OF FOREIGN PRIORITY AND TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

Applicants hereby claim the right of foreign priority under 35 U.S.C. § 119 for the above-identified patent application. The claim of foreign priority is based upon Spanish Application No. 200102190, filed in Spain on September 29, 2001, and the benefit of that date is claimed.

Submitted herewith is a certified copy of Spanish Application No. 200102190. It is submitted that this document completes the requirements of 35 U.S.C. § 119, and benefit of the foreign priority is respectfully requested.

Respectfully submitted,

April 12, 2006
(Date)

By:

Aaron R. Ettelman

AARON R. ETTELMAN

Registration No. 42,516

AKIN GUMP STRAUSS HAUER & FELD LLP

One Commerce Square

2005 Market Street, Suite 2200

Philadelphia, PA 19103-7013

Direct Dial: 215-965-1240

Facsimile: 215-965-1210

E-Mail: aettelman@akingump.com

ARE/DCM



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200102190, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 29 de Septiembre de 2001.

Madrid, 17 de Marzo de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 185 503**

⑫ Número de solicitud: 200102190

⑬ Int. Cl.⁷: C07J 73/00

C07J 71/00

C07J 75/00

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **29.09.2001**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2003**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.04.2003

⑮ Solicitante/s: **RAGA CONSULTORES, S.L.**
Parque Tecnológico de Boecillo
Edificio Centro, Módulos 205 y 207
47151 Boecillo, Valladolid, ES

⑯ Inventor/es: **Gorgojo Lobato, José María;**
Lorente Bonde-Larsen, Antonio y
Martín Juárez, Jorge

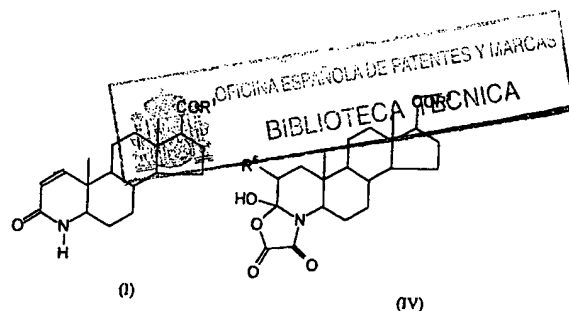
⑰ Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

⑱ Título: **Procedimiento para la obtención de 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2,4}$ -azaesteroides e intermedios.**

⑲ Resumen:

Procedimiento para la obtención de 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2,4}$ -azaesteroides e intermedios.

Los 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2,4}$ -azaesteroides (I), donde R¹ es alquilo C₁-C₄, OR², donde R² es un alquilo C₁-C₄, o NR³R⁴, donde R³ y R⁴, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄, pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende romper el anillo oxazolidindiona presente en un 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV), donde R⁵ es Br o triclorometil-sulfonylo, y eliminar el sustituyente en la posición 2, para formar un doble enlace en la posición 1,2. Algunos compuestos (I) son inhibidores de la testosterona-5 α -reductasa y pueden utilizarse en el tratamiento de alteraciones hiperandrogénicas.



ES 2 185 503 A1

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides e intermedios.

5 Campo de la invención

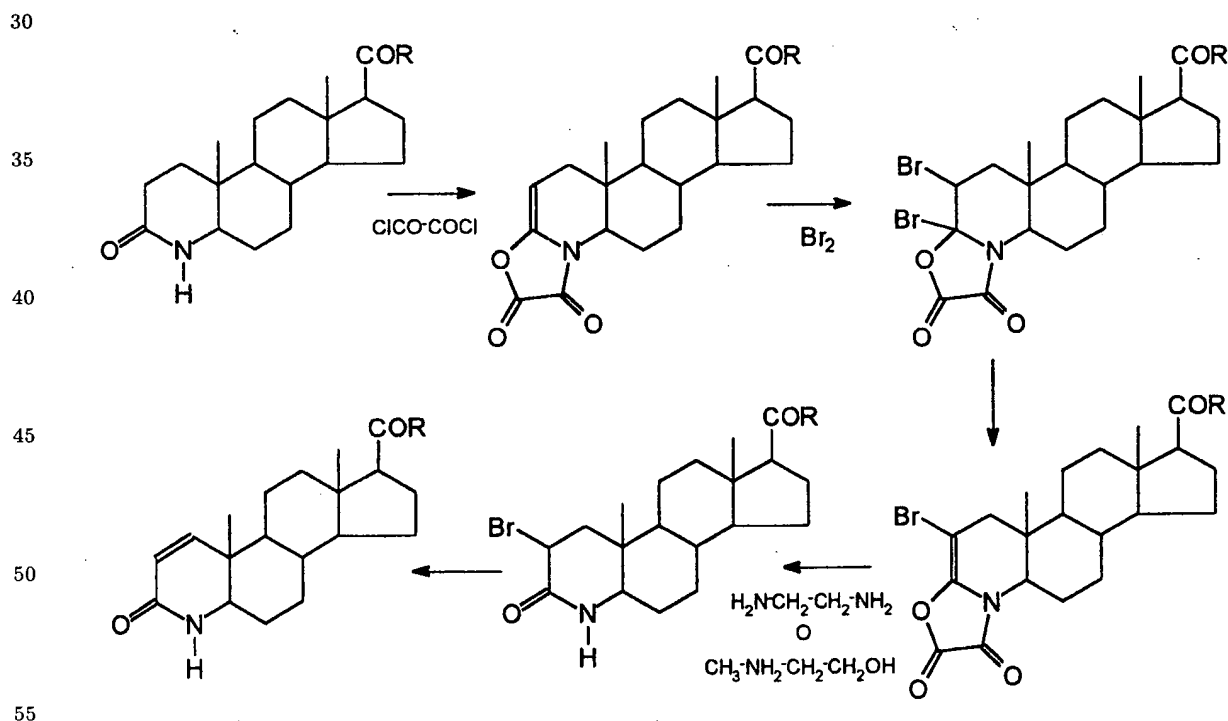
La invención se refiere a un procedimiento para la producción de 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides por deshidrogenación de 4-azaesteroides en la posición 1,2, así como a intermedios formados y/o utilizados en dicho procedimiento. Algunos de dichos compuestos son inhibidores de la testosterona-
10 5α -reductasa y pueden utilizarse en el tratamiento de alteraciones hiperandrogénicas.

Antecedentes de la invención

La síntesis de 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides puede realizarse mediante la deshidrogenación de azaesteroides, en particular, 17β -(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroides para obtener el compuesto correspondiente con un doble enlace en la posición 1,2.

El estado de la técnica describe varios procedimientos para deshidrogenar 4-azaesteroides y, particularmente, 3-oxo-4-azaesteroides sustituidos en la posición 17β . La patente española ES 8702430 describe un procedimiento para la introducción de un doble enlace en a posición 1,2 de 4-azaesteroides por tratamiento con anhídrido bencenoselenínico a reflujo en clorobenceno. La patente europea EP 298652 describe un procedimiento de deshidrogenación que comprende la oxidación de un derivado silil enol éter con una quinona del tipo DDQ [4,5-dicloro-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1,2-dicarbonitrilo]. Las patentes europeas EP 473225 y 473226 describen unos procedimientos que comprenden la formación de silil enol éteres con haluros o triflatos de trialquilsililo, posterior adición de halógeno al doble enlace en posición
25 2,3 y deshidrohalogenación.

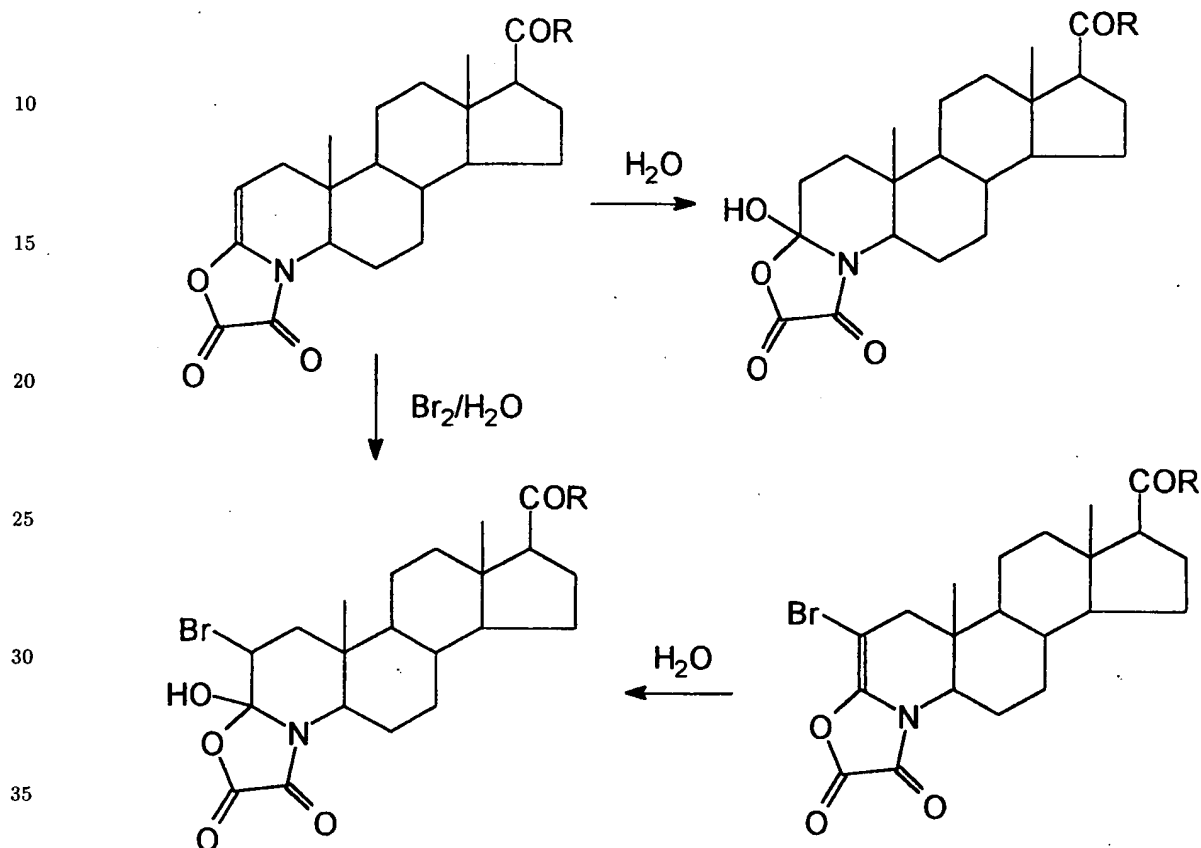
La patente europea EP 428366 describe el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema:



Como puede apreciarse, un 17β -(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide reacciona con cloruro de oxalilo para formar el aducto correspondiente que, por reacción con bromo, proporciona el compuesto 2,3-dibromado. El intermedio dibromado se descompone al 2-bromo derivado que proporciona el 17β -(sustituido)-2-bromo-3-oxo-4-azaesteroide por reacción con etilendiamina o 2-metilaminoetanol mediante una reacción de transamidación y/o transesterificación. La deshidrobromación realizada con reactivos convencionales da lugar al producto de deshidrogenación buscado.

En dicha patente europea EP 428366 se menciona que todos los intermedios que conducen a productos del tipo 2-bromo-5 α -azaesteroides son sensibles al agua por lo que ésta debe ser estrictamente excluida de la reacción. Según dicha patente europea, los productos de la degradación con agua de dichos intermedios son los que se muestran en el siguiente esquema:

5



Aunque tales productos de degradación, tanto el 3-hidroxi derivado como el 2-bromo-3-hidroxi derivado se representan en el esquema mostrado en la patente europea EP 428366, dicha patente no describe ni su obtención ni su caracterización. Asimismo, en el único ejemplo (Ejemplo 1) contenido en dicha EP 428366 se describe un procedimiento en donde no se aísla ninguno de los intermedios de síntesis ni se dan constantes físicas ni datos espectroscópicos de identificación estructural.

La mayoría de los procedimientos conocidos para la deshidrogenación de 17 β -(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroides comprenden el empleo de reactivos tóxicos de selenio o de reactivos peligrosos en su manejo (bromo) o caros como el triflato de trimetilsililo, por lo que existe la necesidad de desarrollar procedimientos alternativos que superen tales inconvenientes.

Compendio de la invención

La invención propone un nuevo método para la obtención de 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides de fórmula (I), a partir de 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV).

La solución proporcionada por esta invención se basa en que los inventores, de forma sorprendente, han observado que es posible realizar la ruptura del anillo de oxazolidindiona presente en una 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV), utilizando las condiciones de reacción aportadas en la invención, para producir un 2-(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide de fórmula (V) que, por eliminación del grupo sustituyente en la posición 2, proporciona un 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula general (I) con buenos rendimientos.

Un procedimiento como el proporcionado por esta invención tiene la ventaja de que no se utilizan reactivos tóxicos ni peligrosos y, además, los intermedios utilizados y/o formados en dicho procedimiento

son lo suficientemente estables en contacto con el agua, como para que puedan ser fácilmente aislados, purificados y almacenados.

Por tanto, un objeto de esta invención lo constituye un procedimiento para la producción de un 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I) que comprende la ruptura del anillo de oxazolidindiona presente en una 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV) y la eliminación del sustituyente en la posición 2.

Un objeto adicional de esta invención lo constituye dicha 2-(sustituido)-3-hidroxi-oxazolidindiona de fórmula (IV). El empleo de dicho compuesto en la producción de 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides constituye un objeto adicional de esta invención.

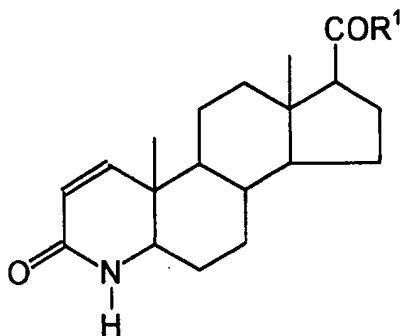
Otro objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dichas 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindionas de fórmula (IV), a partir de vinilideniloxazolidindionas de fórmula (III).

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la síntesis de dicha 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV) por reacción de un 4-azaesteroide con cloruro de oxalilo para producir una vinilideniloxazolidindiona de fórmula (III) que se hace reaccionar con un compuesto seleccionado entre un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso a un doble enlace y un haluro de triclorometilsulfonilo con el fin de introducir un sustituyente (bromo o triclorometilsulfonilo) en la posición 2 del 4-azaesteroide y formar dicha 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV).

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la producción de 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides de fórmula (I), por deshidrogenación de 4-azaesteroides en la posición 1,2, que comprende a) hacer reaccionar un 4-azaesteroide con cloruro de oxalilo para producir una vinilideniloxazolidindiona de fórmula (III); b) hacer reaccionar dicha vinilideniloxazolidindiona de fórmula (III) con un compuesto seleccionado entre un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso a un doble enlace y un haluro de triclorometilsulfonilo para producir una 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV); c) romper el anillo de oxazolidindiona presente en dicha 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV); y d) eliminar el sustituyente presente en la posición 2 de dicha 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV).

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un procedimiento para la producción de un 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I)



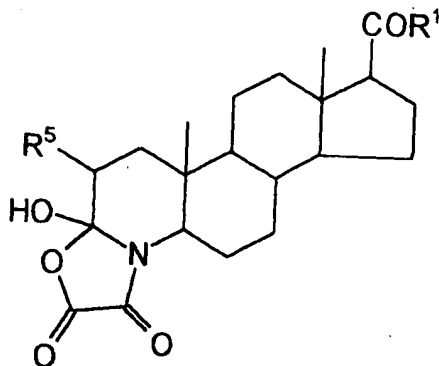
(I)

donde

R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR², donde R² es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR³R⁴, donde R³ y R⁴, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,

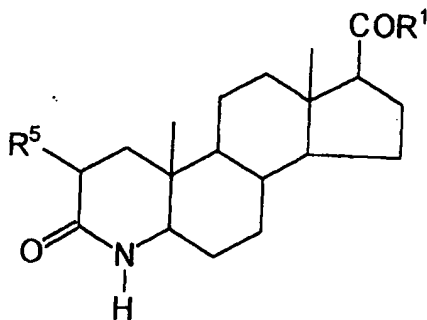
que comprende las etapas de:

a) romper el anillo de oxazolidindiona presente en una 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV):



(IV)

donde R^1 tiene el significado previamente mencionado y R^5 se selecciona entre Br y triclorometilsulfonilo; para producir un 2-(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide de fórmula (V):



(V)

donde R^1 y R^5 tienen el significado previamente mencionado; y

b) eliminar el sustituyente R^5 presente en dicho compuesto de fórmula (V), junto con un hidrógeno en la posición 1, para producir dicho 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2,4}$ -azaesteroide de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar distintos estereoisómeros, todos los cuales caen dentro del ámbito de la presente invención y pueden ser obtenidos mediante el procedimiento proporcionado por esta invención. Algunos compuestos de fórmula (I) obtenidos mediante el procedimiento previamente descrito son inhibidores de la testosterona- 5α -reductasa por lo que son útiles para el tratamiento de alteraciones hiperandrogénicas. En este sentido, un compuesto de fórmula (I) particularmente preferido es la finasterida [17β -(N-t-butilcarbamoil)-4-aza- 5α -androst-1-en-3-ona], utilizada en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y de la alopecia hiperandrogénica. Otros compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse como intermedios para la síntesis de finasterida.

La ruptura del anillo de oxazolidindiona presente en dicho compuesto de fórmula (IV) para producir un compuesto de fórmula (V) no se puede realizar mediante métodos convencionales de eliminación del radical dicarbonílico como los mencionados en la patente europea EP 428366, por ejemplo, por transaminación o transesterificación, usando etilendiamina, dialquiletilendiamina, 2-metilaminoetanol o etilenglicol. Esta ruptura puede realizarse, sorprendentemente, mediante un método novedoso, no descrito en el estado de la técnica, en el que dicho anillo de oxazolidindiona se rompe por oxidación con permanganato potásico

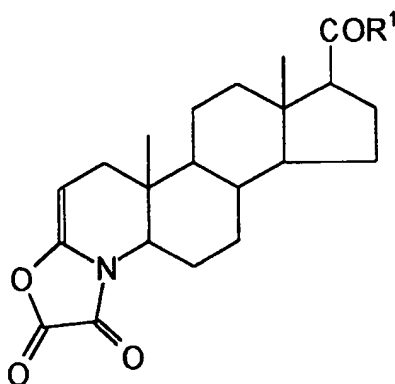
con pérdida de anhídrido carbónico utilizando como disolvente un alcohol, tal como metanol, una cetona, tal como acetona, un disolvente halogenado, tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, o bien, mezclas de dichos disolventes con agua. La reacción se puede realizar a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, preferentemente a temperatura ambiente (15-25°C) y el tiempo de reacción puede
 5 variar entre 5 minutos y 24 horas, normalmente 5 minutos a temperatura ambiente. El producto de la reacción [compuesto de fórmula (V)] se recupera como una mezcla de isómeros 2 α y 2 β -(sustituido)-17 β -(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide.

La eliminación del sustituyente R⁵ (R⁵= Br o CCl₃SO₂) presente en dicho compuesto de fórmula (V),
 10 junto con un hidrógeno en la posición 1, para producir un compuesto de fórmula (I) se puede realizar mediante la utilización de *tert*-butóxido potásico en DMF (véase por ejemplo EP 428366) a una temperatura comprendida entre -10°C y 25°C.

Los compuestos de fórmula (IV) son productos nuevos, útiles como intermedios en la síntesis de com-
 15 puestos de fórmula (I), y constituyen, junto con el procedimiento para su obtención, un objeto adicional de esta invención.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden presentar diversos estereoisómeros todos lo cuales caen dentro del ámbito de la presente invención. Compuestos de fórmula (IV) particularmente preferidos incluyen
 20 aquellos en los que R¹ es *t*-butilamino o metoxi y R⁵ es Br o triclorometilsulfonilo, y la configuración del átomo de hidrógeno en la posición 5 del azaesteroide es α , útiles como intermedios para la síntesis de finasterida.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende hacer
 25 reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde

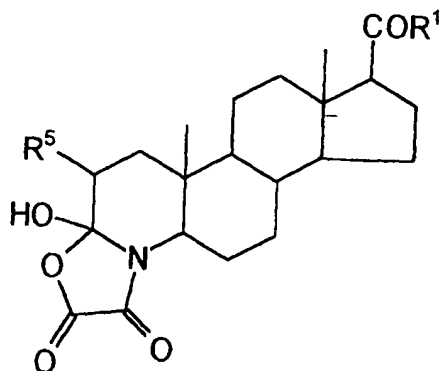
R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR², donde R² es un radical
 50 alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR³R⁴, donde R³ y R⁴, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;

con un compuesto seleccionado entre:

(i) un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace en la posición 2,3 del compuesto
 55 de fórmula (III); y

(ii) un haluro de triclorometilsulfonilo,

para producir un compuesto de fórmula (IV):
 60



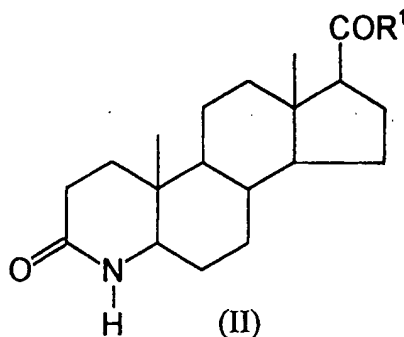
(IV)

donde R^1 tiene el significado previamente mencionado, y R^5 se selecciona entre Br y triclórometilsulfonilo.

El reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace en posición 2,3 del compuesto de fórmula (III) puede ser cualquier reactivo que, por reacción con el compuesto de fórmula (III) produce la correspondiente bromhidrina. Ejemplos ilustrativos de dichos reactivos incluyen a la N-bromosuccinimida o a la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. La reacción del compuesto de fórmula (III) con dicho reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace para producir la correspondiente bromhidrina [compuesto de fórmula (IV) en el que R^5 es Br] se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como acetona, en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido perclórico en solución acuosa a una temperatura comprendida entre -20°C y 25°C y durante un período de tiempo comprendido entre 30 minutos y 2 horas. Terminada la reacción, el exceso de reactivo se neutraliza con solución acuosa de un reductor, por ejemplo, metabisulfito sódico, y el producto de la reacción [compuesto de fórmula (IV) en el que R^5 es bromo] se recupera por filtración.

La reacción del compuesto de fórmula (III) con haluro de triclórometilsulfonilo para producir un compuesto de fórmula (IV) en el que R^5 es triclórometilsulfonilo se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como un disolvente halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, en presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina (DIPEA), a una temperatura comprendida entre -10°C y 80°C . Finalizada la reacción se añade una solución acuosa de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, se separan las fases, y la fase orgánica se procesa para aislar el producto de la reacción [compuesto de fórmula (IV) en el que R^5 es triclórometilsulfonilo].

Las vinilideniloxazolidindionas de fórmula (III) pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 17β -(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide de fórmula (II):



(II)

donde

R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR^2 , donde R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 iguales o diferentes,

representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;
con cloruro de oxalilo, para producir dicha vinilideniloxazolidindiona de fórmula (III).

5 La reacción de transformación de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) se puede realizar por métodos convencionales descritos en el estado de la técnica [véase, por ejemplo EP 428366], o bien, preferentemente, mediante un procedimiento alternativo al descrito en el estado de la técnica, por tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, y utilizando una combinación de 2 bases orgánicas nitro-
10 genadas que se utilizan en dos fases de la reacción, tales como piridina (a -40°C) y diisopropiletilamina (entre -40°C y -10°C). Terminada la reacción, el compuesto de fórmula (III) puede aislarse retirando los restos básicos por lavado con una solución acuosa ácida (como por ejemplo, ácido clorhídrico) en donde el compuesto de fórmula (III) es estable y posterior destilación del disolvente. El compuesto de fórmula (III) puede purificarse y caracterizarse mediante una recrystalización o una resuspensión en disolventes
15 de uso general, tales como heptano, acetonitrilo o metanol. Alternativamente, si se desea, el compuesto de fórmula (III), sin necesidad de aislarlo se puede convertir en el compuesto de fórmula (IV) según el procedimiento previamente descrito.

Los compuestos de fórmula (II) son productos conocidos y disponibles comercialmente o bien pueden ser sintetizados mediante métodos descritos en el estado de la técnica [véase, por ejemplo, la patente norteamericana US 4.760.071].

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de un 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con
25 cloruro de oxalilo para producir dicho compuesto de fórmula (III), el cual se hace reaccionar con un compuesto seleccionado entre (i) un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace y (ii) un haluro de triclorometilsulfonilo, para producir dicho compuesto de fórmula (IV), seguido de ruptura del anillo de oxazolidindiona presente en el compuesto de fórmula (IV) para producir el compuesto de fórmula (V) y posterior tratamiento de dicho compuesto de fórmula (V), bajo las condiciones apropiadas,
30 para producir el compuesto de fórmula (1). Las condiciones para la realización de cada una de las etapas son las mencionadas previamente para cada reacción particular. Los intermedios de fórmula (III) y (IV), si se desea, pueden aislarse por métodos convencionales o bien, si se desea, tras la eliminación de la totalidad o parte de los contaminantes pueden utilizarse directamente en la reacción de ruptura del anillo de oxazolidindiona.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos intermedios de fórmulas (III) y (IV) son lo suficientemente estables en contacto con el agua como para que dichos compuestos de fórmula (III) puedan aislarse después de extracciones líquido-líquido, en la que una de las fases es acuosa, y que la reacción de transformación de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV) pueda llevarse a
40 cabo en un medio que contiene agua, sin apreciarse degradación apreciable de los mismos en el medio de reacción ni durante las etapas de aislamiento. De hecho, los compuestos de fórmula (III) y (IV) pueden aislarse como productos sólidos, purificarse e identificarse por los métodos habituales de identificación estructural. Asimismo, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (IV) son intermedios útiles para la obtención de 2-bromo-4-azaesteroides, en contra de lo descrito en el estado de la técnica [EP 428366],
45 en donde tales compuestos eran considerados como simples productos de degradación de los intermedios del procedimiento descrito.

La posibilidad de aislamiento, tanto del intermedio (III) como del (IV), facilita la obtención de un producto de partida con la pureza deseada, como por ejemplo, para la obtención de productos de fórmula
50 general (V) susceptibles de transformarse en los correspondientes productos 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroides de fórmula general (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención y no deben ser considerados en sentido limitativo de la misma.

55 Ejemplo 1

*Compuesto de fórmula (III), en el que R^1 es *t*-butilamina*

60 Se disuelven bajo atmósfera inerte 100 g de 17β -(N-*t*-butilcarbamoil)-4-aza-5 α -androstan-3-ona y 36,6 mL de piridina seca en 1 L de cloruro de metileno seco. A continuación, se enfría a -45°C y se añaden 25,7 mL de cloruro de oxalilo manteniendo la temperatura por debajo de -35°C . Se mantiene la temperatura

en torno a los -40°C durante 5 ó 10 minutos, se añaden 78,7 mL de diisopropiletilamina seca y se sube la temperatura hasta -10°C , manteniéndola durante unos 45 minutos. Inmediatamente después, se vierte la mezcla de reacción sobre 1 L de disolución acuosa de cloruro de hidrógeno al 10 % previamente enfriado a -10°C . Se separan las fases y la fase orgánica se lava con 1 L de agua y se evapora a sequedad, con lo que se obtiene una masa de 126 g de un sólido amarillo.

El sólido obtenido se resuspende en 250 mL de metanol previamente enfriado a 0°C y se agita manteniendo la temperatura durante 30 minutos. Se filtra y se lava con 100 mL de metanol frío, y se seca en estufa de aire forzado a 60°C . Se obtienen de ese modo 91,65 g de la vinilideniloxazolidindiona del título purificada.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,63 (s, 3H, CH_3), 0,79-0,99 (m, solapado con s a 0,88), 0,88 (s, 3H, CH_3), 1,28 (s, 9H, ^tBu), 1,05-2,10 (m), 2,19 (dd, $J=17,1$, 6,7 Hz, 1H, H_a-1), 3,03 (m, 1H, H_e-1), 3,52 (dd, $J=12,2$, 3,6 Hz, 1H, $\text{H}-5$), 4,86-4,88 (m, 1H, $\text{H}-2$), 5,14 (s, 1H, $\text{H}-\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 12,7 (CH_3), 12,9 (CH_3), 20,8 (CH_2), 22,6 (CH_2), 23,0 (CH_2), 24,0 (CH_2), 28,8 (CH_3 , ^tBu), 29,2 (CH_2), 34,3 (CH), 34,3 (CH_2), 36,1 (C), 38,0 (CH_2), 43,4 (C), 50,8 (CH), 51,2 (C, ^tBu), 55,1 (CH), 57,1 (CH), 64,1 (CH), 85,8 (CH , C_2), 139,9 (C, C_3), 149,7 (C, carbonílico), 155,5 (C, carbonílico), 171,5 (C, C_{20}).

Ejemplo 2

Compuesto de fórmula (III), en el que R^1 es metoxi

Se suspenden, bajo atmósfera inerte, 11,95 g de 17β -(metoxycarbonil)-4-aza-5 α -androstan-3-ona en 120 mL de cloruro de metileno seco y se añaden 4,92 mL de piridina seca. Se enfría a -45°C y se añaden 3,44 mL de cloruro de oxalilo manteniendo la temperatura por debajo de -35°C y se agita manteniendo la temperatura a -40°C durante 10 minutos. Se añaden 10,56 mL de diisopropiletilamina, se sube la temperatura de la mezcla hasta los -10°C y se mantiene durante 45 minutos. Se añaden 120 mL de disolución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno previamente enfriado a -10°C y se agita durante 10 minutos. Se separan las fases, se lava la orgánica con 120 mL de agua y se evapora a sequedad, obteniéndose 13,71 g de vinilideniloxazolidindiona cruda.

El crudo obtenido se resuspende en 24 mL de metanol previamente enfriado a -5°C y se agita manteniendo la temperatura durante 45 minutos. Se filtra y se lava con 5 mL de metanol frío en porciones. Se seca en estufa de aire forzado (60°C) obteniéndose 13,0 g de la vinilideniloxazolidindiona del título purificada.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,64 (s, 3H, CH_3), 0,85-1,20 (m, 3H), 0,91 (s, 3H, CH_3), 1,24-1,41 (m, 4H), 1,51-1,52 (m, 1H), 1,71-1,86 (m, 4H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H, H_e-1), 3,52-3,56 (m, 1H, $\text{H}-5$), 3,64 (s, 3H, OCH_3), 4,88-4,91 (m, 1H, $\text{H}-2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 12,85 (CH_3), 13,44 (CH_3), 20,88 (CH_2), 22,77 (CH_2), 23,47 (CH_2), 24,23 (CH_2), 29,39 (CH_2), 34,51 (CH_2), 34,57 (CH), 36,30 (C), 37,90 (CH_2), 43,86 (C), 51,24 (CH), 51,36 (CH_3 , OCH_3), 55,02 (CH), 55,02 (CH), 64,24 (CH), 85,79 (CH , C_2), 140,12 (C, C_3), 149,91 (C, carbonílico), 155,61 (C, carbonílico), 174,19 (C, carbonilo de éster).

Ejemplo 3

*Compuesto de fórmula (IV) en el que R^1 es *t*-butilamina y R^5 es bromo*

Se prepara en atmósfera inerte, una mezcla de 1,82 L de acetona, 0,124 L de agua y 3,66 mL de ácido perclórico acuoso al 70 %. Se enfría por debajo de -20°C y se aísla de la luz. Se cargan 31,6 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Se cargan 91 g de la vinilideniloxazolidindiona obtenida en el Ejemplo 1, en porciones, a lo largo de 30 minutos, y se agita manteniendo la temperatura durante otros 10 minutos. Agotado el sustrato (se pueden añadir ligeros excesos adicionales de reactivo para completar la reacción), se cargan 10,8 g de acetato potásico y 3,23 g de metabisulfito sódico netos. Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se destila a vacío hasta reducir el volumen a 640 mL. Se adicionan lentamente 700 mL de agua. Se agita la suspensión blanca obtenida durante 30 minutos, se filtra y se lava con 91 mL de una mezcla 1,1/1 de agua/acetona y, finalmente, se seca, obteniéndose 114 g de la 2-bromo-3-hidroxioxazolidindiona del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,53 (s, 3H, CH₃), 0,78-1,10 (m, 3H), 0,92 (s, 3H, CH₃), 1,14-1,37 (m, 4H), 1,22 (s, 9H, ^tBu), 1,43-1,65 (m, 3H), 1,69-1,78 (m, 3H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,07-2,24 (m, 3H), 3,36 (dd, J=12,7, 2,9 Hz, 1H, H-5), 4,64 (dd, J=12,6, 4,2 Hz, 1H, H-2), 6,90 (s, 1H, N-H), 9,10 (s ancho, 1H, H-O).

5 ¹³C-RMN (DMSO-d₆): 12,2 (CH₃), 13,6 (CH₃), 21,0 (CH₂), 23,1 (CH₂), 23,1 (CH₂), 24,4 (CH₂), 28,9 (CH₃, ^tBu), 30,3 (CH₂), 34,2 (CH), 37,4 (CH₂), 41,9 (C), 43,6 (C), 45,4 (CH₂), 50,1 (C, ^tBu), 50,1 (CH), 51,1 (CH), 55,0 (CH), 55,7 (CH), 62,0 (CH, C₅), 104,5 (C, C₃), 151,4 (C, carbonílico), 158,8 (C, carbonílico), 170,7 (C, C₂₀).

10 Ejemplo 4

Compuesto de fórmula (IV), en el que R¹ es metoxi y R⁵ es bromo

Se prepara en atmósfera inerte, una mezcla de 256 mL de acetona, 17,4 mL de agua y 0,57 mL de ácido perclórico acuoso al 70 %. Se enfría por debajo de -20°C y se aísla de la luz. Se cargan 4,91 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Se cargan 12,79 g de la vinilideniloxazolidindiona obtenida en el Ejemplo 2, en porciones, a lo largo de 30 minutos, y se agita manteniendo la temperatura durante otros 10 minutos. Agotado el sustrato (se pueden añadir ligeros excesos adicionales de reactivo para completar la reacción), se cargan 1,69 g de acetato potásico y 0,50 g de metabisulfito sódico netos. Se deja 20 alcanzar la temperatura ambiente y se destila a vacío hasta reducir el volumen a 90 mL. A continuación, se adicionan lentamente 77 mL de agua, se agita la suspensión blanca obtenida durante 30 minutos, se filtra, se lava con 15 mL de una mezcla 1,1/1 de agua/acetona y se seca, obteniéndose 14,51 g de la 2-bromo-3-hidroxioxazolidindiona del título.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,57 (s, 3H, CH₃), 0,88-0,95 (m, 2H), 0,93 (s, 3H, CH₃), 1,05-1,15 (m, 1H), 1,16-1,26 (m, 3H), 1,27-1,39 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 3H), 1,85-2,05 (m, 3H), 2,15-2,27 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 3,34 (m solapado con señal de DMSO-d₆, 1H, H-5), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 4,66 (m, 1H, H-2), 8,96 (s, H-O).

30 ¹³C-RMN (DMSO-d₆): 12,06 (CH₃), 13,39 (CH₃), 20,73 (CH₂), 22,88 (CH₂), 23,20 (CH₂), 23,93 (CH₂), 30,04 (CH), 34,05 (CH₂), 37,53 (CH₂), 41,76 (C), 43,62 (C), 45,30 (CH₂), 49,99 (CH), 50,65 (CH), 51,15 (CH₃, OCH₃), 54,30 (CH), 54,36 (CH), 61,82 (CH), 104,29 (C, C₃), 151,20 (C, carbonílico), 158,63 (C, carbonílico), 173,58 (C, C₂₀).

35 Ejemplo 5

Compuesto de fórmula (IV), en el que R¹ es t-butilamina y R⁵ es triclorometilsulfonilo

Se disuelven bajo nitrógeno, 8,54 g de la vinilideniloxazolidindiona amida obtenida en el Ejemplo 1 y 14,5 mL de DIPEA en 178 mL de cloruro de metileno seco. Se enfría por debajo de -30°C; se añaden 40 5,75 g de cloruro de triclorometilsulfonilo netos y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Agotado el sustrato (4 horas a temperatura ambiente) se vierte la mezcla de reacción sobre 200 mL de una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno al 10 %, se separan las fases y la fase orgánica se lava con 3 fracciones de 100 mL de agua y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve con 45 mL de acetona y se 45 destila, reduciendo el volumen a 18 mL. Se enfría a 0°C, se filtra y se seca, obteniéndose 7,24 g de la 2-(triclorometilsulfonil)-3-hidroxioxazolidindiona del título como un sólido blanco.

50 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,54 (s, 3H, CH₃), 0,91 (s, 3H, CH₃), 0,86-1,07 (m, 2H), 1,11 -1,38 (m, 4H), 1,22 (s, 9H ^tBu), 1,44-1,75 (m, 7H), 1,92-2,27 (m, 5H), 3,35 (dd, J=12,9, 3,3 Hz, 1H, H-5), 4,58 (dd, J=12,5, 4,5 Hz, 1H, H-2), 6,86 (s, 1H, N-H), 8,93 (s, 1H, OH).

55 ¹³C-RMN (DMSO-d₆): 12,2 (CH₃), 13,4 (CH₃), 20,7 (CH₂), 22,8 (CH₂), 22,9 (CH₂), 24,1 (CH₂), 28,7 (CH₃, ^tBu), 30,0 (CH₂), 33,9 (CH), 37,2 (CH₂), 40,8 (C), 43,4 (CH₂), 44,3 (C), 49,9 (C), 50,9 (CH), 54,8 (CH), 55,4 (CH), 58,4 (CH), 61,7 (CH), 104,8 (C, C₃), 147,1 (C, Cl₃C), 151,3 (C, carbonilo), 158,6 (C, carbonilo), 171,0 (C, amida).

Ejemplo 6

Compuesto de fórmula (V), en el que R¹ es t-butilamina y R⁵ es bromo

60 Se disuelven 74,13 g de la 2-bromo-3-hidroxioxazolidindiona obtenida en el Ejemplo 3 en 1,483 L de metanol. Se añaden, a temperatura ambiente 21,2 g de permanganato potásico molido y se agita la

mezcla resultante hasta el agotamiento del sustrato (10 minutos). Agotado el sustrato, se añaden 59,3 mL de agua y se agita durante 45 minutos. A continuación, se filtra por precapa y se lava con una mezcla de 80 mL de metanol y 3,2 mL de agua, en porciones. Se evapora la mezcla a sequedad y se seca. Se obtienen 73,0 g de 17 β -(N-t-butilcarbamoil)-2-bromo-4-aza-5 α -androstan-3-ona crudo, como mezcla de isómeros en 2.

Se suspende el crudo así obtenido en 300 mL de metanol. Se cargan poco a poco, 400 mL de agua y se agita la suspensión resultante durante 1 hora. Se enfría a -5°C y se agita durante 1 hora adicional. Se filtra y se seca, obteniéndose 49,93 g de 17 β -(N-t-butilcarbamoil)-2-bromo-4-aza-5 α -androstan-3-ona purificado.

¹H-RMN (CDCl₃) (Isómero más polar): 0,68 (s, 3H, CH₃), 0,70-0,79 (m, 1H), 0,92-1,05 (m, 3H), 1,13 (s, 3H, CH₃), 1,21-1,28 (m, 3H), 1,35 (s, 9H, ^tBu), 1,43-1,57 (m, 3H), 1,66-1,77 (m, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 2H), 2,45 (d, J=13,6 Hz, 1H, H_{e-1}), 3,05 (dd, J=12,2, 3,6 Hz, 1H, H-5), 4,69 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H, H-2), 5,15 (s, 1H, H-N), 7,04 (s, 1H, H-N).

¹³C-RMN (CDCl₃) (Isómero más polar): 12,7 (CH₃), 13,0 (CH₃), 21,1 (CH₂), 23,0 (CH₂), 24,1 (CH₂), 26,3 (CH₂), 28,9 (CH₃, ^tBu), 29,3 (CH₂), 34,3 (CH), 36,4 (C), 38,2 (CH₂), 41,7 (CH), 43,6 (C), 44,7 (CH₂), 50,9 (C), 51,3 (CH), 55,3 (CH), 57,3 (CH), 60,7 (CH), 168,4 (C, carbonílico), 171,5 (C, carbonílico).

Ejemplo 7

Compuesto de fórmula (V), en el que R¹ es metoxi y R⁵ es bromo

Se suspenden 13,38 g de la 2-bromo-3-hidroxioxazolidindiona obtenida en el Ejemplo 4 en 270 mL de metanol y se enfría a -5°C. Se añaden 4,15 g de permanganato potásico molido y se agita, manteniendo la temperatura, durante 10 minutos. Se añaden 250 mL de cloruro de metileno y 10 mL de agua y se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se filtra por precapa y se evapora la disolución a sequedad, obteniéndose 11,2 g de 17 β -(metoxicarbonil)-2-bromo-4-aza-5 α -androstan-3-ona crudo que, una vez purificado por cromatografía en columna, proporciona un total de 3,26 g de 17 β -(metoxicarbonil)-2-bromo-4-aza-5 α -androstan-3-ona (suma de isómeros).

¹H-RMN (CDCl₃) (Isómero apolar): 0,63 (s, 3H, CH₃), 0,82-0,89 (m, 1H), 0,89 (s, 3H, CH₃), 0,93-1,12 (m, 2H), 1,18-1,45 (m, 5H), 1,51-1,85 (m, 5H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,33 (t, J=9,2 Hz, 1H), 2,56 (dd, J=13,6, 8 Hz, 1H), 3,20 (dd, J=12,4, 3,6 Hz, 1H, H-5), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 4,49 (dd, J=10,8, 7,6 Hz, 1H, H-2), 6,80 (s, 1H, H-N).

¹³C-RMN (CDCl₃) (Isómero apolar): 11,52 (CH₃, Me), 13,52 (CH₃, Me), 20,93 (CH₂), 23,48 (CH₂), 24,26 (CH₂), 26,62 (CH₂), 29,29 (CH₂), 34,65 (CH), 37,90 (CH₂), 38,73 (C), 42,91 (CH), 44,06 (C), 46,56 (CH₂), 50,75 (CH), 51,26 (CH₃, OCH₃), 55,02 (CH), 55,12 (CH), 60,79 (CH), 167,90 (C, C₃), 174,25 (C, C₂₀).

Ejemplo 8

Compuesto de fórmula (V), en el que R¹ es t-butilamina y R⁵ es triclorometilsulfonilo

Se disuelven 7,24 g de la 2-(triclorometilsulfonil)-3-hidroxioxazolidindiona obtenida en el Ejemplo 5 en 145 mL de metanol, se añaden 1,82 g de permanganato potásico molido, se agita la mezcla hasta agotar el sustrato (5 minutos), se añaden 5,8 mL de agua y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se filtra por precapa y se evaporan las aguas hasta reducir a 30 mL de volumen final. Se añaden gota a gota 35 mL de agua, se enfría la suspensión a 0°C durante 1,5 h, se filtra y se seca, obteniéndose 4,60 g de 17 β -(N-t-butilcarbamoil)-2-(triclorometilsulfonil)-4-aza-5 α -androstan-3-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 9

Compuesto de fórmula (I), en el que R¹ es t-butilamina

Se disuelven bajo nitrógeno 110,3 g de *tert*-butóxido potásico en 350 mL de dimetilformamida anhidra. Se enfría a -5°C y se añade una disolución de 49,93 g de 17 β -(N-t-butilcarbamoil)-2-bromo-4-aza-5 α -androstan-3-ona obtenida en el Ejemplo 6, en 150 mL de dimetilformamida anhidra lentamente y

controlando la temperatura de modo que no suba de 5°C. Se mantiene la temperatura de -5°C durante 15 minutos y se añade gota a gota 90 mL de ácido acético netos, manteniendo la temperatura por debajo de 8°C. Se diluye la mezcla de reacción lentamente con 2 L de agua saturada en cloruro sódico, se agita durante 1 hora y se filtra. El sólido aislado húmedo se resuspende en 1 L de agua, se agita durante 1 hora, se filtra y se seca, obteniéndose 43,37 g de finasterida cruda.

38,49 g de finasterida cruda así obtenida se suspenden en 450 mL de acetato de *n*-butilo y se lleva a reflujo. Se filtra por precapa y en caliente, retirando los insolubles. Se lava la precapa con 150 mL de acetato de *n*-butilo hirviendo y se destila la disolución a vacío hasta reducir el volumen a 150 mL. A continuación, se añaden 1,5 mL de agua, se deja alcanzar la temperatura ambiente, se agita durante 2 horas, se enfría a -5°C y se mantiene agitando durante 1 hora adicional. A continuación, se filtra y se lava con 30 mL de acetato de *n*-butilo frío y se seca en estufa de aire forzado, obteniéndose 30,62 g de finasterida. Se repite la purificación en iguales condiciones y proporciones, obteniéndose 27,6 g de finasterida purificada.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,66 (s, 3H, CH₃), 0,93 (s, 3H, CH₃), 0,96-1,12 (m, 3H), 1,18-1,28 (m, 2H), 1,32 (s, 9H, ^tBu), 1,36-1,58 (m, 3H), 1,59-1,74 (m, 5H), 1,92-2,20 (m, 3H), 3,28 (dd, J=11,6, 4,6 Hz, 1H, H-5), 5,11 (s, 1H, H-N), 5,77 (dd, J=9,9, 2,2 Hz, 1H, H-2), 6,49 (s, 1H, H-N), 6,75 (d, J=10,0 Hz, 1H, H-1).

¹³C-RMN (CDCl₃): 11,9 (CH₃), 13,2 (CH₃), 21,1 (CH₂), 23,1 (CH₂), 24,2 (CH₂), 25,7 (CH₂), 28,9 (CH₃, ^tBu), 29,3 (CH₂), 35,2 (CH), 38,3 (CH₂), 39,2 (C), 43,8 (C), 47,5 (CH), 51,0 (C, ^tBu), 55,5 (CH), 57,3 (CH), 59,5 (CH), 122,9 (CH, C₂), 150,8 (CH, C₁), 166,7 (C, carbonílico), 171,5 (C, carbonílico).

Ejemplo 10

Compuesto de fórmula (I), en el que R¹ es metoxi

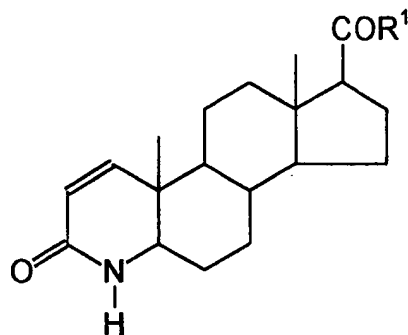
Se disuelven bajo nitrógeno 2,43 g de *tert*-butóxido potásico en 7 mL de dimetilformamida anhidra. Se enfría a -5°C y se añade una disolución de 1 g de 17β-(metoxycarbonil)-2-bromo-4-aza-5α-androstan-3-ona obtenida en el Ejemplo 7, en 3 mL de dimetilformamida anhidra lentamente y controlando la temperatura de modo que no suba de 5°C. Se mantiene la temperatura de -5°C durante 15 minutos y se añade gota a gota 2 mL de ácido acético netos, manteniendo la temperatura por debajo de 8°C. Se diluye la mezcla de reacción lentamente, con 40 mL de agua saturada en cloruro sódico, se agita durante 1 hora y se filtra. El sólido aislado húmedo se resuspende en 20 mL de agua, se agita durante 1 hora, se filtra y se seca, obteniéndose 0,68 g de 17β-(metoxycarbonil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona crudo.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,65 (s, 3H, CH₃), 0,94 (s, 3H, CH₃), 0,97-1,16 (m, 3H), 1,20-1,32 (m), 1,33-1,42 (m), 1,55-1,82 (m), 2,00-2,13 (m), 2,31-2,36 (m), 3,29 (dd, J=12,0, 4,3 Hz, 1H, H-5), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 5,77 (dd, J=9,9, 2,2 Hz, 1H, H-2), 6,40 (s, 1H, H-N), 6,77 (d, J=10,0 Hz, 1H, H-1).

¹³C-RMN (CDCl₃): 12,9 (CH₃), 13,6 (CH₃), 21,1 (CH₂), 23,5 (CH₂), 24,3 (CH₂), 25,6 (CH₂), 29,4 (CH₂), 35,4 (CH), 38,0 (CH₂), 39,3 (C), 44,2 (C), 47,5 (CH), 51,3 (CH₃, OCH₃), 55,0 (CH), 55,3 (CH), 59,6 (CH), 122,9 (CH, C₂), 150,9 (CH, C₁), 166,8 (C, carbonilo), 174,3 (C, carbonilo).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un 17 β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I)



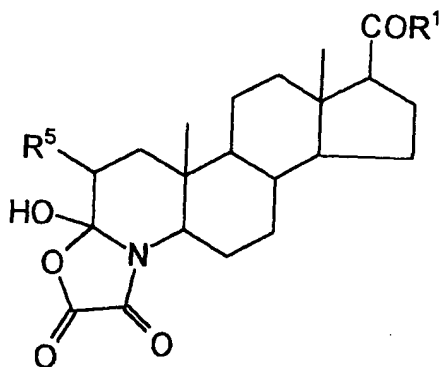
(I)

donde

R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR², donde R² es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR³R⁴, donde R³ y R⁴, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,

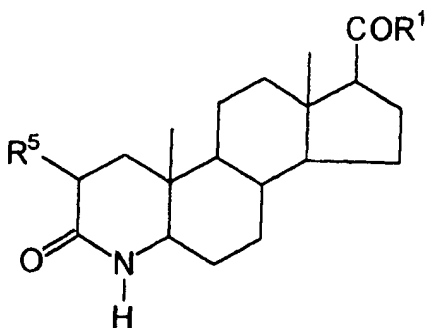
que comprende las etapas de:

a) romper el anillo de oxazolidindiona presente en un 2-(sustituido)-3-hidroxioxazolidindiona de fórmula (IV):



(IV)

donde R¹ tiene el significado previamente mencionado y R⁵ se selecciona entre Br y triclorometilsulfonilo; para producir un 2-(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide de fórmula (V):



(V)

donde R^1 y R^5 tienen el significado previamente mencionado; y

- b) eliminar el sustituyente R^5 presente en dicho compuesto de fórmula (V), junto con un hidrógeno en la posición 1, para producir dicho 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I).

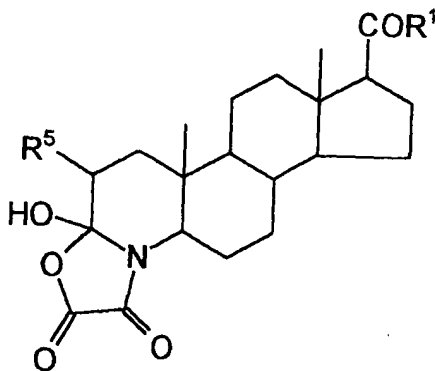
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la ruptura del anillo de oxazolidindiona presente en el compuesto de fórmula (IV) se realiza por oxidación con permanganato potásico.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la ruptura del anillo de oxazolidindiona presente en el compuesto de fórmula (IV) se realiza por oxidación con permanganato potásico en un disolvente orgánico seleccionado entre metanol, acetona, diclorometano, 1,2-dicloroetano y sus mezclas con agua, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C .

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en que la eliminación del grupo R^5 en los compuestos de fórmula general (V), se realiza con t-butoxido potásico en dimetilformamida.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido es finasterida.

6. Un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde

R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR^2 , donde R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, y

R⁵ se selecciona entre Br y triclorometansulfonilo.

7. Compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo de compuestos de fórmula (IV) en los que:

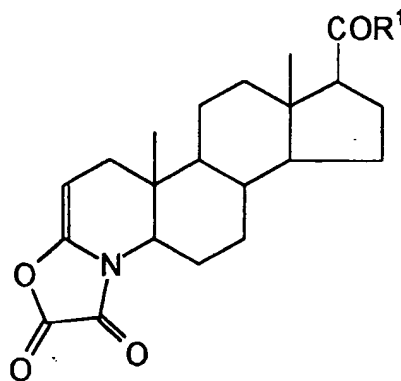
R¹ es t-butilamino y R⁵ es Br;

R¹ es t-butilamino y R⁵ es triclorometansulfonilo;

R¹ es metoxi y R⁵ es Br; y

R¹ es metoxi y R⁵ es triclorometansulfonilo.

8. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (IV), según la reivindicación 6, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde

R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR², donde R² es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR³R⁴, donde R³ y R⁴, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;

con un compuesto seleccionado entre:

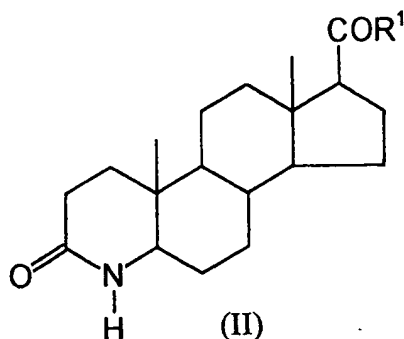
(i) un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace en la posición 2,3 del compuesto de fórmula (III); y

(ii) un haluro de triclorometilsulfonilo,

para producir dicho compuesto de fórmula (IV).

9. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (IV), según la reivindicación 6, que comprende:

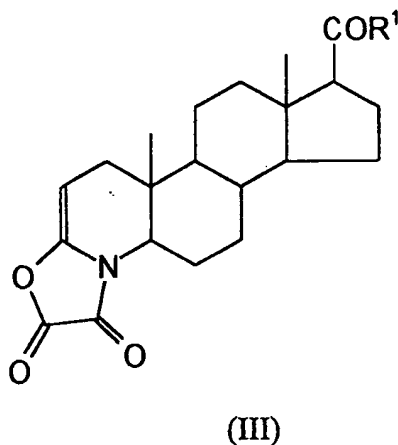
a) hacer reaccionar un 17β-(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide de fórmula (II):



15 donde

R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR^2 , donde R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono;

20 con cloruro de oxalilo, para producir una vinilideniloxazolidindiona de fórmula (III):



donde R^1 tiene el significado previamente mencionado; y

45 b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto seleccionado entre:

(i) un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace en la posición 2,3 del compuesto de fórmula (III); y

50 (ii) un haluro de triclorometilsulfonilo,

para producir dicho compuesto de fórmula (IV).

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que dicho reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace en posición 2,3 se selecciona entre N-bromosuccinimida, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y sus mezclas, en un disolvente orgánico, en presencia de un ácido, a una temperatura comprendida entre -20°C y 25°C .

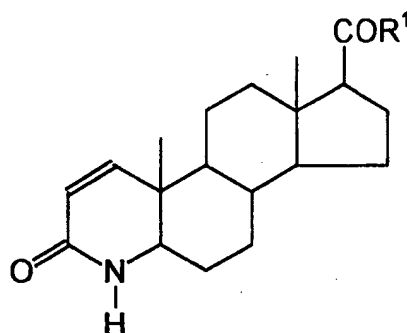
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho disolvente orgánico es acetona y dicho ácido es ácido perclórico.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que la reacción del compuesto de fórmula (III) con dicho haluro de triclorometilsulfonilo se lleva a cabo en un disolvente orgánico, en

presencia de una base, a una temperatura comprendida entre -10°C y 80°C .

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho disolvente orgánico es cloruro de metileno y dicha base es diisopropiletilamina.

14. Un procedimiento para la producción de un 17β -(sustituido)-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I)



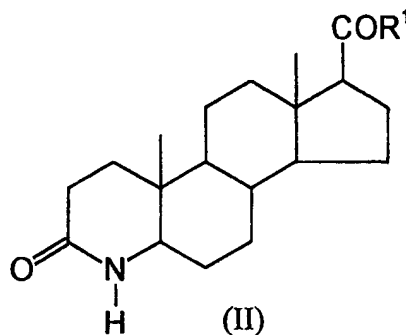
(I)

donde

R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR^2 , donde R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,

que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un 17β -(sustituido)-3-oxo-4-azaesteroide de fórmula (II):

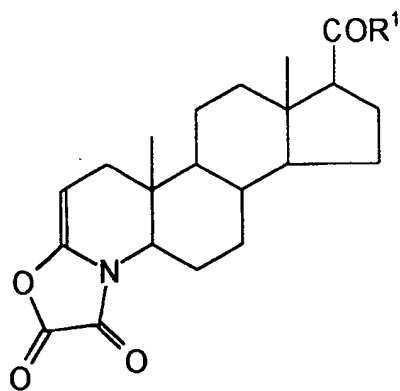


(II)

donde

R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; OR^2 , donde R^2 es un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono; o NR^3R^4 , donde R^3 y R^4 iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,

con cloruro de oxalilo, para producir una vinilideniloxazolidindiona de fórmula (III):



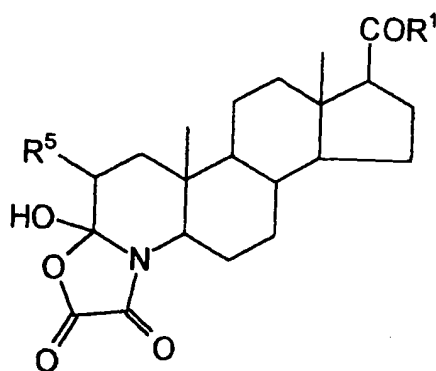
(III)

donde R¹ tiene el significado previamente mencionado;

b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto seleccionado entre:

- (i) un reactivo capaz de adicionar ácido hipobromoso al doble enlace en la posición 2,3 del compuesto de fórmula (III); y
- (ii) un haluro de triclorometilsulfonilo,

para producir un compuesto de fórmula (IV):



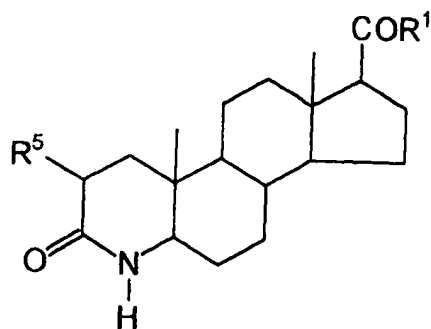
(IV)

donde

R¹ tiene el significado previamente mencionado, y

R⁵ se selecciona entre Br y triclorometilsulfonilo,

c) romper el anillo de oxazolidindiona presente en dicho compuesto de fórmula (IV) para producir un compuesto de fórmula (V):



(V)

donde R¹ y R⁵ tienen el significado previamente mencionado; y

d) eliminar el sustituyente R⁵ presente en dicho compuesto de fórmula (V), junto con un hidrógeno en la posición 1, para producir dicho 17 β -sustituido-3-oxo- $\Delta^{1,2}$ -4-azaesteroide de fórmula (I).

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido es finasterida.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 185 503

⑫ N.º solicitud: 200102190

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 29.09.2001

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: C07J 73/00, 71/00, 75/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y	EP 428366 B (MERCK & CO. INC.) 22.05.1991, todo el documento.	1,4-7 8,9,12-15
Y	EP 473226 A (MERCK & CO. INC.) 04.03.1992, página 2, líneas 39-46; página 3, líneas 33-39; página 4, líneas 24-30; ejemplos 2,7,8; reivindicaciones 1-8.	8,9,12-15
A	EP 473225 A (MERCK & CO. INC.) 04.03.1992, página 4, líneas 13-58; ejemplos 1-3; reivindicaciones 1,2,5-10.	1,15
A	US 5084574 A (A. BHATTACHARYA et al.) 28.01.1992, columna 4, líneas 10-67; reivindicaciones.	1,15
A	ES 2066786 T (MERCK & CO. INC.) 16.03.1995, reivindicaciones.	1,15
A	A. BHATTACHARYA et al. "Silylation Mediated Oxidation of 4-Aza-3-ketosteroids with DDQ Proceeds via DDQ-Substrate Adducts", J. Am. Chem. Soc., 1988, Vol. 110, N° 10, páginas 3318-3319.	1,14,15
A	R. RICHTER et al. "Reactions of Aliphatic Imides with Oxalyl Chloride", J. Org. Chem., 1981, Vol. 46, N° 15, páginas 3015-3017.	1,14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe
20.01.2003

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/1